

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Síntesis y caracterización de copolímeros de HEMA y NVP

ALUMNOS: **José Naranjo Acosta y Sandra Bejarano Rosado**

TUTORAS: M.^a Ulagares de la Orden y Aurora Lasagabáster

Curso 2018-2019

Madrid, Junio de 2019

ÍNDICE

1.- Introducción.....	3
2.- Objetivos.	9
3.- Parte experimental.....	10
3.1.- Materiales.	10
3.2.- Síntesis.....	10
3.3.- Caracterización de los copolímeros de HEMA/NVP.	11
3.3.1.- Análisis elemental.....	11
3.3.2.- Espectroscopía FTIR/ATR.	11
3.3.3.- Determinación gravimétrica del contenido en agua a 25 °C y 35 °C	12
3.3.4.- Calorimetría diferencial de barrido (DSC).	12
3.3.5.- Densidad volumétrica aparente.	13
3.3.6.- Dureza Shore D.....	14
4.- Resultados y discusión.....	14
4.1.- Cuantificación del contenido de NVP mediante Análisis Elemental.....	14
4.2.- Identificación de la composición de los copolímeros mediante espectroscopía FTIR-ATR.....	15
4.3.- Contenido en agua y propiedades relacionadas	16
4.4.- Tipos de agua.....	19
4.5.- Densidad volumétrica aparente.....	20
4.6.- Propiedades mecánicas: dureza Shore D.....	21
5.- Conclusiones.....	22
6.- Agradecimientos.....	23
7.- Bibliografía.....	24

1.- Introducción.

Las lentes de contacto (LC) son dispositivos médicos transparentes utilizados, además de para la compensación de errores refractivos o por motivos estéticos, por razones terapéuticas para la liberación controlada de fármacos en el tratamiento de enfermedades como el glaucoma, infecciones oculares, degeneración macular..., constituyendo este último uso un campo emergente dentro del área de la ingeniería biomédica¹. El número de usuarios de lentes de contacto (LC) no para de crecer siendo de aproximadamente 125 millones en 2004². Para garantizar la comodidad en el porte y la calidad visual², las LC tienen que tener cumplir una serie de características, reflejadas en la Fig. 1, que se comentan a continuación.



Figura 1: Características principales en una lente de contacto.

- La humectabilidad de la LC no solo depende de la composición química del material, también dependerá de la calidad y cantidad de la lágrima, así como del número de parpadeos del portador de la LC. Cuanto más hidrofílico sea el material, menor será el ángulo de contacto con la lágrima y mayor comodidad tendrá el paciente³. Además, sobre una superficie bien humectada disminuye la tendencia a la formación de depósitos tanto proteicos como lipídicos².
- La permeabilidad al oxígeno (Dk) es un parámetro importante, el cual debe ser alto para tener una córnea sana³. Esto se debe a que la córnea avascular recibe el oxígeno necesario para su metabolismo del aire desde la superficie anterior⁴.

- Las LC deben tener buenas propiedades mecánicas ya que están directamente relacionadas con factores como el confort, la calidad visual, el impacto fisiológico, las características del porte, la durabilidad y la manipulación de las lentes. También son importantes de cara a la fabricación⁵.
- Cuanto más fina sea la lente, mayor deshidratación sufrirá, produciendo desecación corneal y cuanto más gruesa sea la lente, mayor hipoxia corneal producirá⁴. Por lo que habrá que buscar un espesor idóneo, para que no se produzcan estos problemas.
- El contenido en agua (%WC) de las lentes blandas hidrofílicas depende de la composición química y de las condiciones ambientales, es decir, la temperatura, el pH y la tonicidad⁵. Los materiales de las LC de hidrogel tienen un intervalo de %WC comprendido entre 25 y 80%⁴. Además del contenido en agua, es importante conocer los tipos de agua dentro del material (agua unida al polímero, agua intermedia y agua libre), ya que tanto la velocidad de evaporación como el transporte de sustancias depende de la relación entre el agua libre y el agua ligada al polímero^{6,7}.

Los materiales para LC están en continua evolución para mejorar las propiedades mencionadas y minimizar las posibles complicaciones oculares². Se trata de polímeros de alto peso molecular, formados por monómeros unidos entre sí mediante enlaces covalentes. Las cadenas poliméricas forman una red tridimensional gracias a los enlaces entre dichas cadenas. La naturaleza de los monómeros y el número de enlaces entre las cadenas (grado de reticulación) son los responsables de las características y propiedades que presenta el material final³.

Desde el punto de vista del material, las LC pueden ser rígidas hidrofóbicas (%WC < 10) y blandas hidrofílicas o hidrogeles (%WC >20). Según la FDA (*Food and Drug Administration*) el nombre genérico de las primeras lleva el sufijo “focon”, mientras que el de las segundas lleva el sufijo “filcon”^{1,8}. La única excepción a esta norma son las LC de caucho de silicona blandas e hidrofóbicas, elastofilcon A de Bausch & Lomb, usadas para corregir la afaquia pediátrica⁹. Con referencia al tipo de material, las lentes que más se comercializaron en 2018 fueron las LC blandas (88%) frente a las LC rígidas (10%). Dentro de las adaptaciones de las LC blandas, el 69% corresponden a hidrogeles de silicona (HSi), mientras que el 19% son hidrogeles convencionales (HC) (Fig. 2).

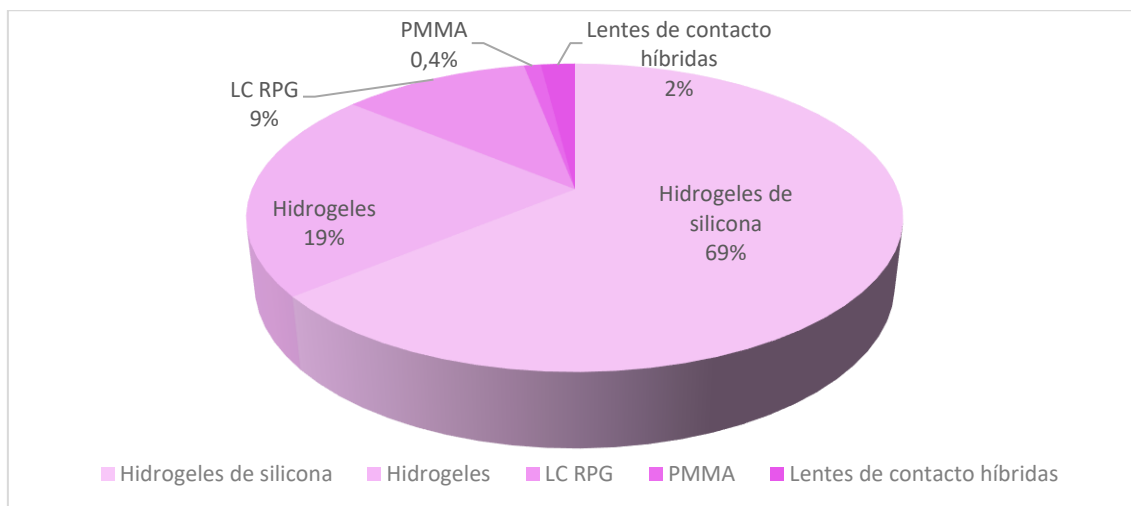


Figura 2: Mercado de las lentes de contacto en 2018.

En cuanto al tiempo de uso se comercializan LC de uso diario, quincenal, mensual, trimestral y de uso prolongado. La tendencia está yendo hacia las LC diarias desechables, mientras que cada vez menos usuarios utilizan las LC mensuales o quincenales. Tanto la aparición de los HSi como la comercialización de LC de uso diario ha supuesto un aumento del mercado de las LC¹⁰.

Las LC blandas se empezaron a desarrollar a mediados de los 50, después de que Otto Wichterle y Drahoslav Lim sintetizaran por primera vez el poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o PHEMA. Bausch & Lomb (B&L) compró la patente y la FDA aprobó su uso en LC en 1971. En los años posteriores, diferentes empresas desarrollaron LC de PHEMA con pequeñas variaciones en la composición química y contenidos en agua entre 38-40%. La hidrofilia de este polímero se debe a la presencia del grupo hidroxilo (OH), en la cadena lateral, muy polar, que forma un enlace de hidrógeno fuerte con el agua. Conforme se fue extendiendo su uso, se comprobó que las lentes de contacto de PHEMA causaban algunos problemas relacionados con la hipoxia en el uso diario, ya que el paso de oxígeno tiene lugar exclusivamente a través del agua, con la toxicidad de la solución de mantenimiento y con la exfoliación de la superficie de dicha lente¹¹.

Con objeto de aumentar la permeabilidad al oxígeno se desarrollaron una serie de hidrogeles convencionales (HC de alto contenido en agua y bajo Dk). La mayoría son copolímeros del monómero HEMA y otros monómeros de mayor hidrofilia, en los que el paso de oxígeno hasta la córnea está directamente relacionado con el contenido en agua. Por tanto, si los hidrogeles convencionales se deshidratan, el aporte de oxígeno a la córnea disminuye y como consecuencia se

produce hipoxia corneal⁴.

Entre los HC destacan:

- Copolímeros de HEMA y NVP (N-vinil-2-pirrolidona), que tienen un alto contenido en agua. La mayor hidrofilia de la NVP se explica por la formación de dos enlaces de hidrógeno con el agua debido a la presencia del grupo lactama (amida cíclica). Las LC fabricadas con estos copolímeros tienen inconvenientes como la elevada evaporación del agua, problemas relacionados con la estabilidad dimensional y la sensibilidad de dicha lente a los cambios de temperatura; de modo, que esto produce molestias en el porte de la lente dando lugar a tinciones corneales. Además, favorece la formación de depósitos lipídicos.
- Copolímeros de MMA (metacrilato de metilo) y NVP (N-vinil-2-pirrolidona), con unas características muy diferentes a la de los copolímeros HEMA-NVP.
- Otra opción consistió en combinar HEMA y MAA (ácido metacrílico) o su sal sódica. Debido a la ionización parcial del ácido MAA al pH lacrimal, estos copolímeros presentan cargas negativas que aumentan drásticamente el contenido en agua. Las LC, con ellos fabricadas, se conocen como lentes iónicas. Cantidades de MAA comprendidas entre un 1,5 y 2,5% conducen a materiales con contenidos en agua entre el 50-60%. Las LC iónicas presentan bastantes inconvenientes como la baja resistencia frente a la formación de depósitos y la inestabilidad dimensional, debido a la alta sensibilidad a los cambios de tonicidad, de pH y de componentes de la lágrima con carga positiva (lisozima, sales de calcio...).
- Otro comonómero empleado ha sido el GMA (metacrilato de glicerilo) que se combina tanto con el MMA como con el HEMA. La primera copolimerización da lugar a materiales con contenidos en agua entre 30-42%, más duros y rígidos que los hidrogeles de PHEMA, como el material crofilcon A (CIBA Vision). Por otra parte, la polimerización de GMA y HEMA conduce a materiales con alto contenido en agua y no iónicos. Estas lentes presentan un buen balance hídrico al combinar baja velocidad de deshidratación y alta velocidad de rehidratación; además, presentan una alta resistencia a la formación de depósitos y no son sensibles a los cambios de pH^{12,13}. En consecuencia, las LC de HEMA/GMA aumentan la biocompatibilidad.
- También son biocompatibles las LC de HEMA y MPC (metacrilato de 2-etil-

fosforilcolina) (Omafilcon A), dada la naturaleza zwitteriónica del monómero MPC, que imita la cabeza polar de los fosfolípidos de la cara externa de la membrana celular. De hecho, son las únicas LC recomendadas por la FDA para ojo seco leve a moderado³.

Todos los copolímeros mencionados llevan, además, algún tipo de agente reticulante. Suelen ser compuestos con dos o más dobles enlaces C=C (grupos metacrilato, acrilato, alilo...) para crear enlaces covalentes entre cadenas y mejorar la estabilidad dimensional. El más utilizado es el dimetacrilato de etilenglicol o EGDMA con dos grupos metacrilatos. Se incorporan en pequeñas proporciones para que las características del material final, contenido en agua o fragilidad en seco, no se vean afectadas negativamente⁴.

- A principios de los 70, se desarrolló el material formado por HEMA, NVP y MAA con un contenido en agua del 71%. Las LC fabricadas con este copolímero fueron aprobadas por la FDA para uso prolongado en 1981, pero dejaron de estar demandadas por las complicaciones que causaban debido a la insuficiente permeabilidad al oxígeno; estudios demostraron que el uso prolongado de estas lentes tenía un riesgo 5-10 veces más alto de sufrir queratitis bacteriana que en el uso diario¹².

La normativa internacional actual⁸ clasifica a los HC según el contenido en agua y el carácter iónico del material en cuatro grupos:

- Grupo I: materiales con bajo contenido en agua (<50%) y no iónicos ($\leq 1\%$ de monómeros iónicos).
- Grupo II: materiales con alto contenido en agua ($\geq 50\%$) y no iónicos ($\leq 1\%$ de monómeros iónicos).
- Grupo III: materiales con bajo contenido en agua (<50%) e iónicos ($> 1\%$ de monómeros iónicos).
- Grupo IV: materiales con alto contenido en agua ($\geq 50\%$) e iónicos ($> 1\%$ de monómeros iónicos).

Con objeto de evitar el edema corneal y las complicaciones derivadas de la hipoxia en uso prolongado, se sintetizaron hidrogeles permeables a los gases o hidrogeles de silicona (HSi) en la década de los 90¹⁴. Las dos primeras lentes de hidrogel de silicona comercializadas son la Pure Vision de Bausch & Lomb (balafilcon A) y la Air Optix Night and Day Lens de CIBA Vision (lotrafilcon A), ambas

se introdujeron en el mercado como lentes de uso prolongado en 1999. En general, las LC HSi se obtienen al copolimerizar macrómeros o monómeros hidrofóbicos permeables al gas, como metacrilatos de alquilsiloxano o polidimetilsiloxanos mono o bifuncionales, con monómeros hidrofílicos, como HEMA, NVP, MA, N,N-dimetilacrilamida (DMA). Los monómeros hidrofóbicos de estas lentes proporcionan un elevado Dk, por difusión de los gases entre huecos de los segmentos hidrofóbicos; de modo que si los hidrogeles de silicona se deshidratan, el Dk no se ve afectado⁴. Por otro lado, los monómeros hidrofílicos atraen agua, plastificando el material y permitiendo el transporte de iones y sustancias hidrosolubles; además, aseguran la movilidad de la LC y mejoran la humectabilidad¹⁴. La primera generación de estos materiales tiene altos valores de permeabilidad al oxígeno (> 100 barrer)² y bajo contenido en agua y están indicadas para uso prolongado¹². Posteriormente han salido al mercado materiales de segunda y tercera generación con menor permeabilidad y mayor contenido en agua recomendados para uso diario. Hasta la fecha todos los HSi se clasifican dentro del Grupo V⁸.

La síntesis de los hidrogeles se lleva a cabo mediante el proceso de polimerización por adición, a través de un mecanismo de radicales libres. Es necesario añadir un pequeño porcentaje (0.1- 1%) de un iniciador de radicales libres adecuado y calor (polimerización térmica) o de un fotoiniciador y luz UV (fotopolimerización). El iniciador más utilizado en el primer caso es el azobisisobutironitrilo (AIBN)^{15,16}.

Finalmente, las LC se pueden fabricar de diferentes maneras, que afectan al coste y a algunas características del producto final¹⁷:

- Torneado: los hidrogeles deshidratados son materiales rígidos aptos para ser torneados. El polímero se sintetiza en forma de tubos y estos son cortados en discos, para después tornearlos en forma de lente de contacto^{12,17}.
- Spin casting: Wichterle patentó este proceso en el cual se coloca el polímero líquido en un molde abierto y mientras dicho molde gira se produce la polimerización por acción de la luz ultravioleta. La fuerza centrífuga del giro hace que el monómero se extienda por las paredes del molde, produciendo así secciones transversales esféricas. El radio de curvatura viene determinado por la velocidad de giro.
- Moldeo unilateral: se introduce el polímero líquido en un molde hembra hasta rellenarlo por completo; la polimerización de este se lleva a cabo por la acción

del calor o de la luz ultravioleta. La curva anterior se realiza mediante torneado.

- Moldeo bilateral: se rellena el molde hembra con el polímero líquido y después se inserta el molde macho; para después de esto, realizar la polimerización del material final por la acción del calor o de la luz ultravioleta. Este proceso no requiere que el material final sea torneado, ya que se obtiene la forma deseada con este método¹⁷.

2.- Objetivos.

En el presente trabajo se han sintetizado y caracterizado copolímeros de HEMA/NVP con creciente contenido en NVP, utilizando azobis-isobutironitrilo (AIBN) como iniciador de radicales y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) como reticulante. La composición química y estructura de los hidrogeles obtenidos se ha relacionado con algunas de las propiedades más relevantes de cara al uso como LC como son el contenido en agua y su estructura dentro del polímero que condicionan la biocompatibilidad de la LC (comodidad, difusión, deshidratación “in vivo”) y otras propiedades fisicoquímicas y mecánicas. Para conseguir este objetivo general se han abordado los siguientes objetivos específicos:

- Síntesis de materiales de HEMA/NVP mediante polimerización térmica.
- Cálculo del porcentaje de NVP presente en los copolímeros a través de los datos de Análisis Elemental (AE).
- Análisis de los espectros FTIR/ATR de los diferentes copolímeros y realización de curvas de correlación entre las bandas características de los monómeros constituyentes y el contenido experimental de NVP calculado a partir de los resultados del AE.
- Determinación del contenido en agua (%WC) de los hidrogeles sintetizados a la temperatura ambiente y corneal. Relacionar el contenido en agua a 35 °C con la permeabilidad al oxígeno (Dk).
- Cálculo del porcentaje de NVP de copolímeros comerciales de HEMA/NVP mediante el análisis del FTIR/ATR y el contenido en agua.
- Determinación de los tipos de agua presente en el material mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), y comparación con materiales comerciales de similar composición química y contenido en agua.
- Cálculo de la densidad volumétrica aparente.

- Comparación de la dureza Shore D de los materiales secos y del coeficiente de expansión lineal y radial con la composición química, por su relevancia de cara a la fabricación de LC por torneado.

3.- Parte experimental.

3.1.- Materiales.

Para la síntesis de los copolímeros se utilizaron los monómeros HEMA y NVP, el reticulante EGDMA y AIBN (azobis-isobutironitrilo) como iniciador de radicales libres (Fig. 3). Todos ellos son de Sigma-Aldrich con una pureza del 98% y se emplean directamente.

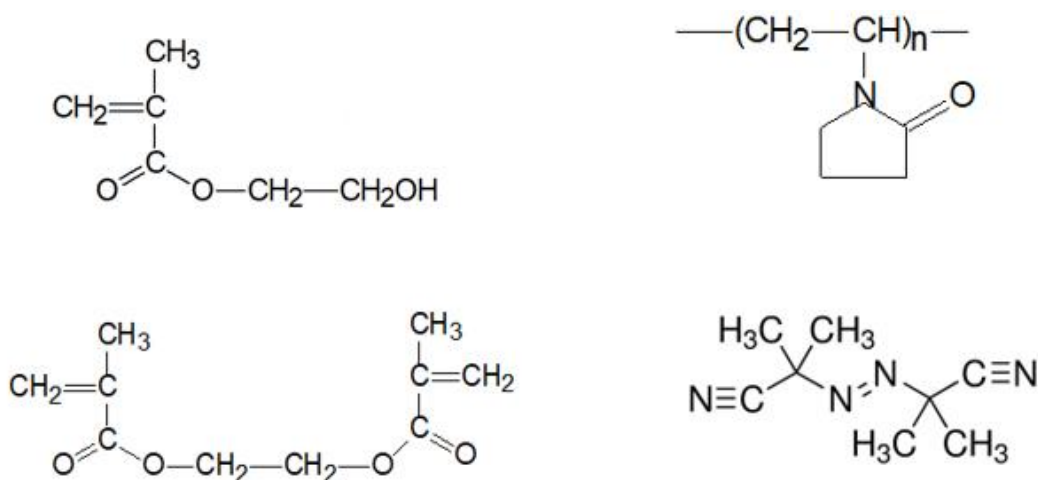


Figura 3: Fórmulas del HEMA (arriba a la izquierda), NVP (arriba a la derecha), EGDMA (abajo a la izquierda) y AIBN (abajo a la derecha).

Tacos o botones de copolímeros para LC comerciales de HEMA y NVP con %WC nominal del 45% (Benz 45, hefilcon B) y del 55% (Benz 55, hefilcon A) suministrados por Benz Research & Development (Sarasola FL, USA).

3.2.- Síntesis.

A continuación, se describe el procedimiento de polimerización térmica seguido para obtener los diferentes copolímeros. En tubos de ensayo de polipropileno se preparan 5 g de mezclas de HEMA y NVP en las siguientes proporciones (p/p): 100/0, 90/10, 80/20, 75/25, 70/30, 60/40, 55/45, 50/50, 45/55, 40/60, 30/70, 20/80, 10/90 y 0/100 con 1% de EGDMA y 0,18% de AIBN. En la Tabla 1 se recogen las cantidades utilizadas de cada uno de los reactivos y la nomenclatura de las muestras. Las mezclas se desgasifican en baño de ultrasonidos durante 30 minutos con los tubos tapados y otros 30 minutos destapados. Los tubos tapados se introducen en una estufa a 40 °C durante 12 horas, a 50 °C durante 6

horas, a 60 °C durante 12 horas a 80 °C durante 2 horas y a 100 °C durante media hora. Tras este proceso, se cortan los tubos de ensayo para extraer las barras de polímero, que se cortan en tacos de 13 mm de diámetro y 4-6 mm de espesor o se rallan para obtener muestras en polvo.

	HEMA (g)	NVP (g)	EGDMA (g)	AIBN (g)
PHEMA	5,0048	0	0,0096	0,0095
HEMA/NVP 90/10	4,5006	0,5048	0,0523	0,009
HEMA/NVP 90/10	4,5018	0,499	0,0500	0,0085
HEMA/NVP 80/20	4,0024	1,008	0,0450	0,0091
HEMA/NVP 80/20	4,0371	0,9975	0,0500	0,0091
HEMA/NVP 75/25	3,7505	1,252	0,0500	0,0093
HEMA/NVP 70/30	3,5074	1,5111	0,0503	0,0093
HEMA/NVP 70/30	3,5007	1,4968	0,0500	0,0093
HEMA/NVP 60/40	3,008	2,008	0,0465	0,0091
HEMA/NVP 60/40	3,0115	2,0127	0,0465	0,0090
HEMA/NVP 55/45	2,7506	2,2632	0,0500	0,0102
HEMA/NVP 50/50	2,5046	2,5115	0,0535	0,0090
HEMA/NVP 45/55	2,2467	2,7634	0,0500	0,0180
HEMA/NVP 40/60	2,0072	2,9992	0,0500	0,0098
HEMA/NVP 30/70	1,5034	3,5053	0,0500	0,0093
HEMA/NVP 20/80	0,9846	4,0155	0,0500	0,0091
HEMA/NVP 10/90	0,5040	4,49999	0,0500	0,0088
PVP	0	5,0055	0,0535	0,0091

Tabla 1: Composición química y nomenclatura de los copolímeros sintetizados.

3.3.- Caracterización de los copolímeros de HEMA/NVP.

3.3.1.- Análisis elemental.

El AE de las muestras en polvo proporciona los % en peso de C, H y N (el % de oxígeno es hallado por diferencia). Se realizó en la Unidad de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) mediante el método PNT01 en un equipo LECO CHNS-932. Código 3288. A partir del % de Nitrógeno (%N) se ha calculado el % de NVP experimental en los copolímeros utilizando la ecuación 1¹⁸:

$$Exp\% NVP = \frac{Exp\% Nitrógeno}{12,61} \times 100 \quad (1)$$

3.3.2.- Espectroscopía FTIR/ATR.

Los espectros IR de muestras secas en polvo de todos los polímeros sintetizados se registran con un FTIR Nicolet iS5 con un accesorio de Reflexión

Total Atenuada (ATR) MK II Golden Gate™ Diamond 45°. Se realizaron 100 barridos, entre 4000 y 550 cm⁻¹ con una resolución de 4 cm⁻¹. Los espectros se analizaron con el Software Omnic 8 Thermo Fisher Scientific Inc.

3.3.3.-Determinación gravimétrica del contenido en agua a 25 y 35 °C.

Dos tacos de cada tipo de muestra se secaron en estufa a 40 °C durante 24 h, se dejan enfriar a temperatura ambiente durante media hora en un desecador y se pesan en una balanza de precisión (±0,0001 g) para obtener el peso seco (Ps). Después, se sumergen en agua destilada durante 8 días a 25 °C y 35 °C respectivamente, para alcanzar el equilibrio de hidratación. Tras eliminar con papel de filtro el agua de mojadura, las muestras hidratadas se pesan en la misma balanza (Ph). Se realizaron tres medidas en tres días consecutivos y se calculó la media aritmética para hallar el peso hidratado promedio. El contenido en agua en el equilibrio (%WC) se calcula mediante la ecuación 2⁸:

$$WC = \frac{Ph - Ps}{Ph} \times 100 \quad (2)$$

Un parámetro relacionado con el %WC y la estabilidad dimensional es el coeficiente de expansión, ya que depende del volumen de agua absorbida durante el proceso de hidratación. Puesto que la variación dimensional no es necesariamente isotrópica se definen diferentes coeficientes de expansión diametral y axial. El primero es el cociente entre el diámetro del material en estado hidratado y el espesor del material seco (ecuación 3), en tanto que la expansión axial es el cociente entre el espesor del material hidratado y el espesor del material seco (ecuación 4)¹⁹:

$$Exp. diametral = \frac{d_h}{d_s} \quad (3)$$

$$Exp. axial = \frac{e_h}{e_s} \quad (4)$$

3.3.4.-Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El estudio del DSC se realizó para determinar la estructura del agua dentro del material. El agua presente en el material está dividida en: agua cristalizable y agua no cristalizable. A su vez el agua cristalizable se compone del agua débilmente unida y del agua libre²⁰, todo esto se ve representado en la Fig. 4.

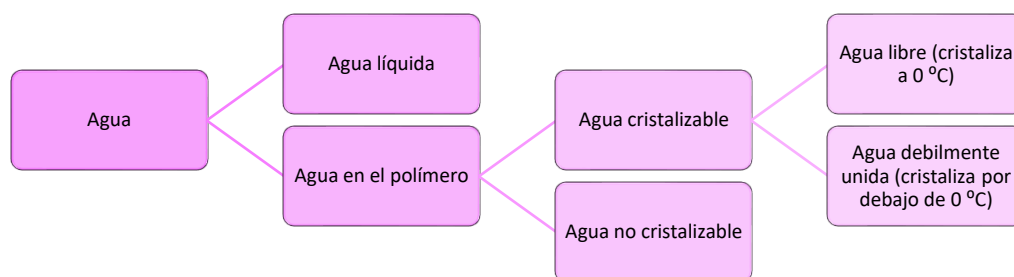


Figura 4: Estructura del agua dentro del material.²⁰.

El análisis DSC se ha realizado por duplicado con un calorímetro TA Instruments Q20 con muestras de entre 9-18 mg, a las que se les ha quitado el exceso de agua superficial, a 2,5 °C /min bajo atmósfera de nitrógeno. Las muestras, introducidas en una cápsula de aluminio cerrada herméticamente para evitar la deshidratación, se enfrían desde +40 hasta -40 °C, se mantienen a esta temperatura durante 10 minutos y se someten a una rampa de temperatura hasta +40 °C. El contenido total de agua cristizable, que es la suma del agua libre más el agua intermedia (débilmente unida), se obtiene a partir del cociente entre el área de los picos endotérmicos de fusión del hidrogel hidratado entre ~-20 °C y +10 °C (ΔH J/g) y la entalpía de fusión del agua líquida ($\Delta H_w = 333,7$ J/g) (ecuación 5):

$$W_{cristalizable} = W_{libre}(\%) + W_{débilmente\ unida}(\%) = \frac{\Delta H}{\Delta H_w} \times 100 \quad (5)$$

3.3.5.-Densidad volumétrica aparente.

La densidad volumétrica aparente se puede calcular en muestras secas e hidratadas de geometría conocida (cilíndrica) a partir de las dimensiones del espesor y el diámetro, medidas con un calibre digital ($\pm 0,01$ mm) y la masa de material (determinada en el apartado 3.3.3), aplicando la definición de densidad de acuerdo con la ecuación 6²¹ :

$$D = \frac{m}{v} \quad (6) .$$

Todas las medidas se determinan por triplicado para calcular los valores promedio y la desviación estándar.

3.3.6.-Dureza Shore D.

Para la determinación de la dureza Shore D de los botones secos se utilizó el durómetro digital DuroTech® modelo D202® (con una precisión de $\pm 0,5^\circ$); las lecturas se registran por triplicado a los 15 s de la aplicación de la fuerza con objeto de obtener los valores promedio y las desviaciones estándar²².

4.- Resultados y discusión.

4.1.- Cuantificación del contenido de NVP mediante Análisis Elemental.

En la Fig. 5, se ha relacionado el porcentaje de NVP experimental con el que nominalmente había sido introducido en la mezcla de los monómeros.

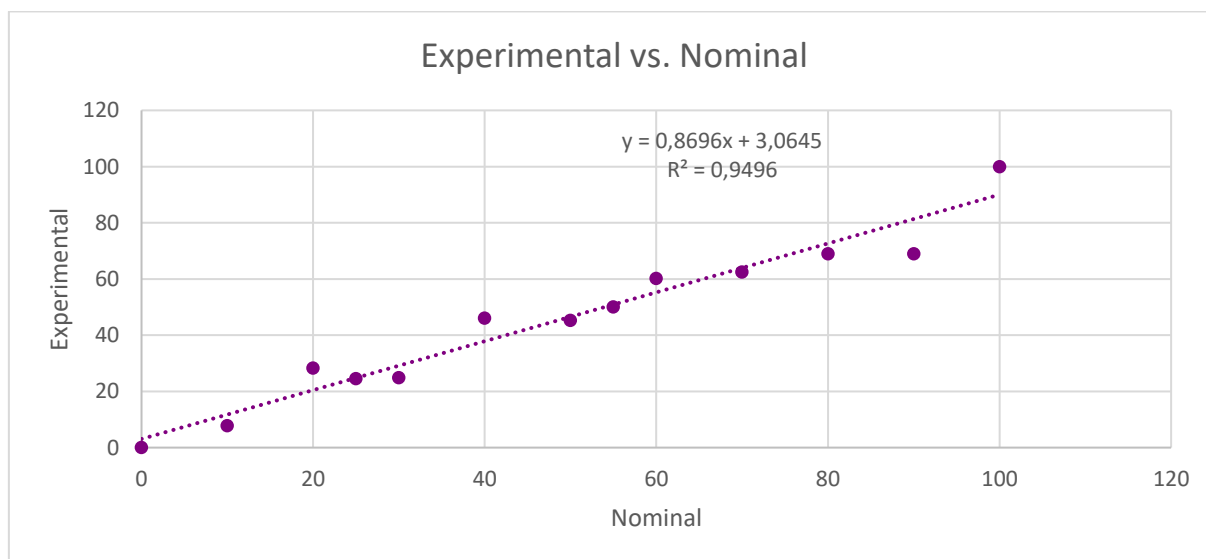


Figura 5: Porcentaje de NVP experimental frente al porcentaje nominal.

Aunque existe una aceptable correlación entre los dos valores, se pueden observar diferencias entre el contenido de NVP nominal y experimental en los extremos de las mezclas poliméricas. La discrepancia es especialmente llamativa para valores altos de NVP. Estos resultados pueden ser debidos a la diferencia en los coeficientes de reactividad $r_1 = 0.045$ y $r_2 = 3.07$ para la NVP y HEMA, respectivamente^{15,23}.

Se ha observado en multitud de estudios, que en la copolimerización por radicales libres del monómero NVP con acrilatos y metacrilatos hay una ligera desviación con respecto a la composición de la alimentación, debido a que el monómero HEMA tiene más tendencia a reaccionar consigo mismo que con la NVP. Esto indica una mayor reactividad del HEMA y que el copolímero tienda a una

estructura de naturaleza aleatoria^{15,24} y explica que los copolímeros estén enriquecidos en HEMA cuando el % de NVP en la mezcla de reacción es >60.

4.2.- Identificación de la composición de los copolímeros mediante espectroscopía FTIR-ATR.

Mediante la espectroscopía infrarroja, se ha podido determinar la presencia de los diferentes monómeros que forman el copolímero, ya que en los espectros se muestran las bandas características de los grupos funcionales²⁵. De tal manera, la banda situada a 1672cm^{-1} permite detectar la presencia de la NVP, ya que corresponde a la vibración de tensión del grupo carbonilo de la lactama o banda amida I ($\nu_{\text{C=O}}$). Otras bandas características de la NVP son las localizadas a 1316cm^{-1} y 651cm^{-1} , atribuidas a las bandas de tensión C-N-C o banda amida III ($\nu_{\text{C-N-C}}$) y con la deformación fuera del plano del grupo -NH ($\gamma_{\text{-NH}}$), respectivamente. Además, se observa la banda distintiva del monómero HEMA a 1157cm^{-1} , asignada a la vibración de tensión de los enlaces C-O-C ($\nu_{\text{C-O-C}}$) de este monómero^{18,26}. Como se puede apreciar en la Fig. 6, el copolímero (HEMA-NVP) 50/50 presenta las bandas características de los dos comonómeros.

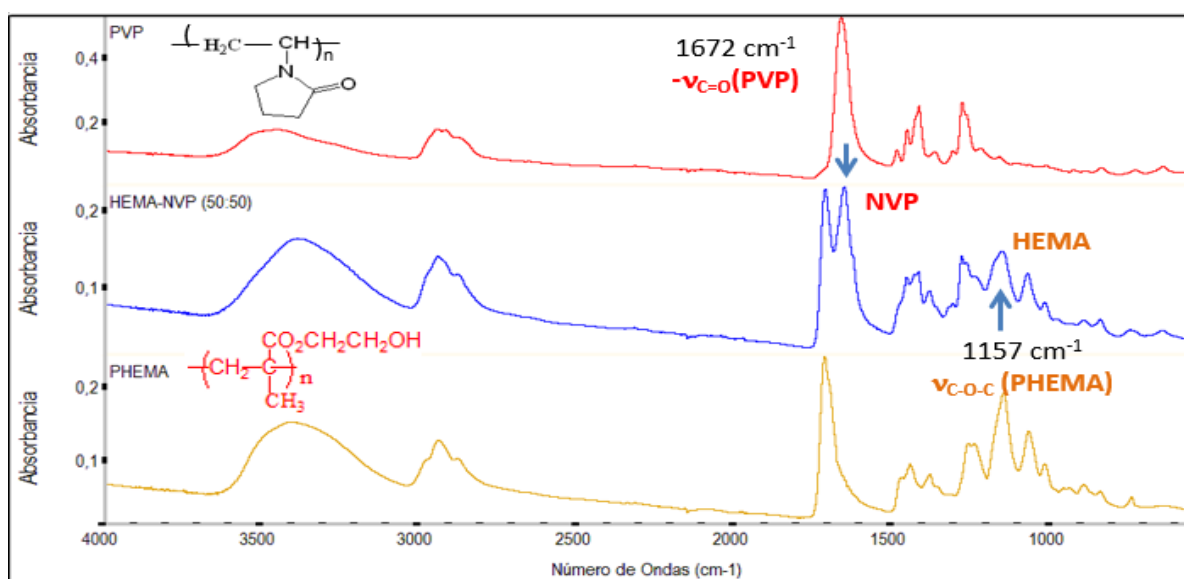


Figura 6: Espectros FTIR/ATR del PHEMA, del PVP y el copolímero 50/50.

La intensidad relativa de las bandas descritas aumenta proporcionalmente con la cantidad de comonómeros presentes en los materiales sintetizados, ya que se cumple la ley de Lambert-Beer. De este modo, el cociente entre las intensidades o áreas de las bandas características de la NVP y el HEMA puede relacionarse con el % de NVP presente en el copolímero. Se ha escogido la relación entre las

intensidades de la banda amida I de la NVP y la banda a 1157 cm^{-1} del HEMA y se ha representado, en la Fig. 7, frente al % en peso de NVP, ya que conduce a una mejor correlación en comparación con otras bandas o el cociente de áreas. En la Fig. 7 se ha eliminado el primer valor, correspondiente al copolímero 10/90, ya que la banda del HEMA se desplazó hacia longitudes de onda superiores, lo que implica una variación en el coeficiente de extinción molar.

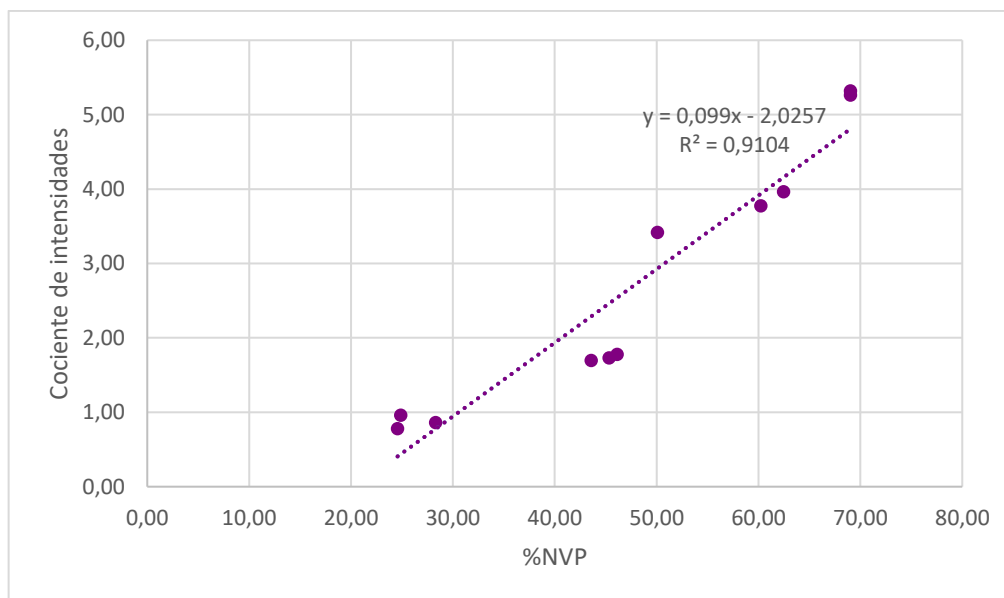


Figura 7: Relación de intensidades de las bandas características de NVP y HEMA frente al porcentaje experimental de NVP.

La ecuación obtenida al realizar el ajuste lineal de los resultados experimentales (Fig. 7) ha permitido determinar el contenido de NVP de los materiales comerciales de composición desconocida, Benz 45 y Benz 55, que es de 32 y 39%, respectivamente.

4.3.- Contenido en agua y propiedades relacionadas

El contenido en agua (%WC) a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ de los materiales sintetizados toma valores entre 35 y 82% (Tabla 2), por lo que estos hidrogeles se clasifican como filcon I y II según la norma ISO 18369-1:2006, hidrogeles neutros de bajo y alto contenido en agua, respectivamente²⁷. Además, dicho contenido en agua aumenta linealmente a medida que se incrementa el porcentaje de NVP en el copolímero, como se observa en la Fig. 8. Esto es debido a la alta hidrofilia del grupo lactama, explicada en el apartado de introducción. En cualquier caso, los datos de %WC obtenidos en este trabajo son menores que los reflejados en la bibliografía para copolímeros con las mismas proporciones nominales de NVP^{6,28}.

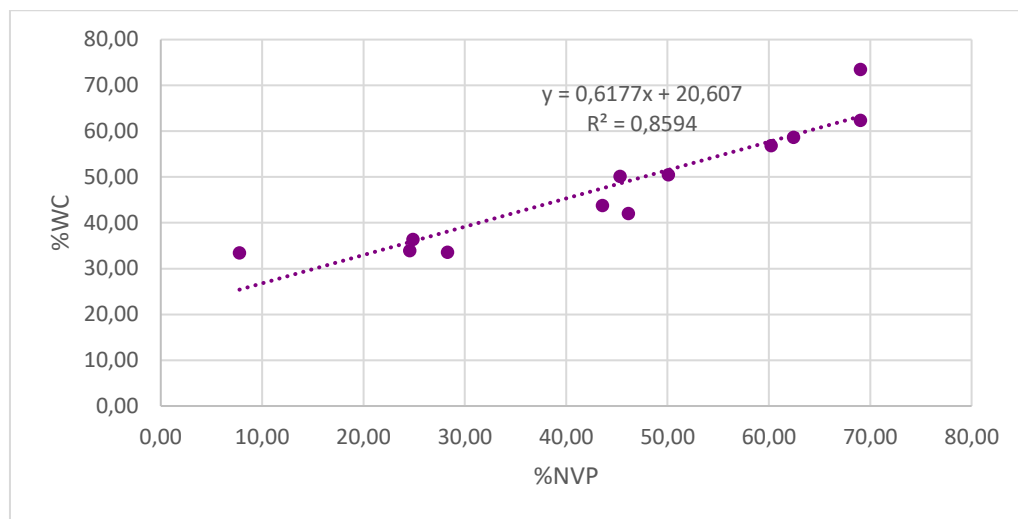


Figura 8: Contenido en agua frente al porcentaje experimental de NVP a 25 °C.

Material	%NVP	%WC 25 °C	%WC 35 °C	%deshidr.	Dk(barrer)	CEd 25°C	CEAx 25°C	CEd 35°C	CEAx 35°C
PHEMA	0	34,8±0,5	33,5±0,1	-3,7	6,3±0,04	1,14	1,17	1,12	1,18
90/10	7,3	35,6±0,4	33,5±0,1	-5,8	6,3±0,03	1,17	1,12	1,15	1,14
80/20	28,2	36,7±0,02	34,3±0,2	-6,7	6,5±0,05	1,16	1,18	1,16	1,21
75/25	29,0	38,1±0,09	35,3±0,2	-7,2	6,8±0,04	1,18	1,22	1,18	1,20
70/30	27,3	45,7±0,06	41,6±0,07	-8,9	8,7±0,07	1,22	1,18	1,21	1,17
60/40	45,6	48,3±0,2	44,1±0,03	-8,9	9,6±0,01	1,24	1,25	1,24	1,26
55/45	44,7	51,9±0,2	47,8±0,04	-7,9	11,2±0,01	1,29	1,31	1,29	1,30
50/50	45,5	58,4±1,0	50,5±0,05	-13,4	12,4±0,02	1,34	1,34	1,34	1,34
45/55	49,8	61,6±0,5	57,1±0,07	-7,4	16,1±0,04	1,36	1,32	1,36	1,31
40/60	59,5	62,8±0,2	58,5±0,05	-6,8	17,0±0,03	1,38	1,39	1,38	1,40
30/70	61,5	67,4±0,3	62,4±0,01	-7,4	19,9±0,01	1,44	1,45	1,44	1,45
20/80	69,7	76,4±0,2	72,8±0,02	-4,7	30,1±0,02	1,57	1,61	1,60	1,57
10/90	69,5	82,3±0,2	80,0±0,03	-2,8	40,0±0,04	1,70	1,70	1,68	1,68
PVP	100	81,3±0,02	88,1±2,0	8,3	55,24±5	1,85	2,37	1,90	1,98
Benz 45	32	42,5±0,4	42,6±0,2	-4,2	9,05±0,04	1,22	1,22	1,30	1,31
Benz 55	39	53,8±0,3	51,5±0,07	0,2	14,40±0,02	1,31	1,34	1,31	1,28

Tabla 2: Contenido en agua de los hidrogeles sintetizados y botones comerciales a 25 °C y 35 °C, % de deshidratación con la temperatura, Dk a 35 °C y coeficientes de expansión diametral (CEd) y axial (CEax) a 25 °C y 35 °C.

Por otro lado, el estudio del contenido en agua a 25 °C ha permitido estimar el % de NVP de los materiales comerciales. Aplicando la ecuación de la gráfica 8, se han obtenido contenidos de NVP de 31% y 48% en los materiales Benz 45 y 55, respectivamente. Este resultado coincide con el obtenido en el apartado de FTIR para el material Benz 45 y difiere, por exceso, para el material Benz 55, lo que puede ser debido a errores de medida del peso del material hidratado, más probables en hidrogeles de alto que de bajo contenido en agua. Pero también hay que tener en cuenta que el %WC no depende exclusivamente de la proporción de NVP, sino también del grado de reticulación, que es desconocido en los materiales comerciales, por lo que el AE y FTIR son métodos más fiables.

Desde otro punto de vista, y como cabía esperar, al realizar las medidas gravimétricas a 35 °C se comprobó la deshidratación de todos los copolímeros (Tabla 2), lo que puede tener consecuencias clínicas al insertar la LC en el ojo, debido a la variación de los parámetros y la disminución significativa del transporte de sustancias a través de la fase acuosa (oxígeno, iones, etc.). Es conocido que los copolímeros de HEMA-NVP son mucho más sensibles frente a los cambios de temperatura que otros polímeros neutros, como el PHEMA, HEMA-GMA o el poli(alcohol vinílico) (PVA). Esto es debido a que el grupo lactama retiene mayor cantidad de agua, pero más débilmente que los grupos -OH ¹³. En concreto, entre 25 y 40 °C tiene lugar una reestructuración de las cadenas poliméricas, que disminuye la accesibilidad de los grupos funcionales para formar enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua, produciéndose así, una disminución del contenido en agua y de las dimensiones del material²⁹.

Se ha demostrado que cuanto mayor es la proporción de NVP en la mezcla del copolímero, mayor es el % de deshidratación del material produciéndose como consecuencia, mayores cambios en la estructura de este^{12,29}. Por ello, llama la atención el hecho de que, en nuestro estudio, el % de deshidratación al pasar de la temperatura ambiente a la temperatura corneal sea máximo en el copolímero 50/50 (13,4%) y descienda gradualmente hasta 3-4%, tanto al disminuir como al aumentar el %WC de los copolímeros utilizados. Por otra parte, los polímeros Benz 45 y 55 son más estables frente al aumento de temperatura que los hidrogeles sintetizados por nosotros de similar %WC.

El coeficiente de expansión a 25 °C es un parámetro importante de cara a la fabricación de las LC por torneado de los botones en seco y posterior hidratación. Además, cualquier pequeña variación en el contenido en agua ocasiona cambios significativos en las dimensiones y parámetros de la LC. En la Fig. 9, se observa un aumento lineal del coeficiente de expansión diametral con el %WC a 25 °C ($R^2=0,957$). Esto se debe al efecto plastificante del agua que separa las cadenas, aumentando el volumen libre. Los valores del coeficiente de expansión diametral (CEd) y axial (CEax), que aparecen en la Tabla 2, son prácticamente iguales, por lo que se puede hablar de una expansión isotrópica en todos los casos. En relación con este parámetro, los valores obtenidos para los materiales Benz son equivalentes a la de los copolímeros sintetizados de similar hidratación.

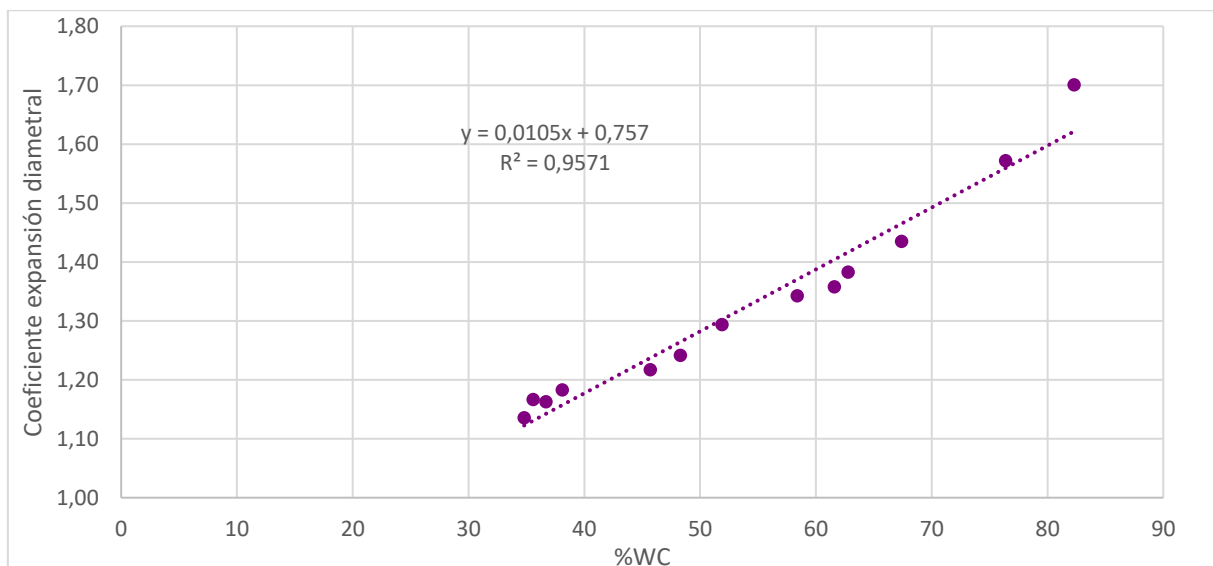


Figura 9: Coeficiente de expansión diametral en función del %WC.

Finalmente, puesto que los hidrogeles objeto de estudio son HC, el transporte de oxígeno tiene lugar, exclusivamente, por solubilidad en la fase acuosa. Esto permite estimar la permeabilidad al oxígeno (Dk , barrer) a la temperatura corneal (35 °C), utilizando la ecuación empírica de Morgan y Efron³⁰ (ecuación 7), según la cual el Dk aumenta exponencialmente con el %WC :

$$Dk = 1.67e^{0.0397WC} \quad (7)$$

En la Tabla 2 se observa que el intervalo de permeabilidad de los hidrogeles preparados está comprendido entre 6 y 40 barrer. Los materiales PHEMA, HEMA/NVP 90/10 y 80/20 con %WC inferiores a 38, conducen a valores de permeabilidad insuficientes para evitar las complicaciones derivadas de la hipoxia corneal, incluso en uso diario, por lo que no serán materiales aptos para la fabricación de LC.

4.4.- Tipos de agua.

La Fig. 10A muestra las curvas DSC del PHEMA y los copolímeros HEMA-NVP 70/30 y 10/90. En todas ellas aparece un pico alrededor de 0 °C relacionado con la fusión del agua libre. Además, en la muestra 70/30 se detecta un pico a -10 °C que se ha asignado a la fusión del agua intermedia o débilmente unida⁶. A partir de estos datos, se calcula el agua no cristizable según la ecuación 5. Los resultados para el PHEMA y 6 copolímeros HEMA/NVP se comparan en la Fig. 10B.

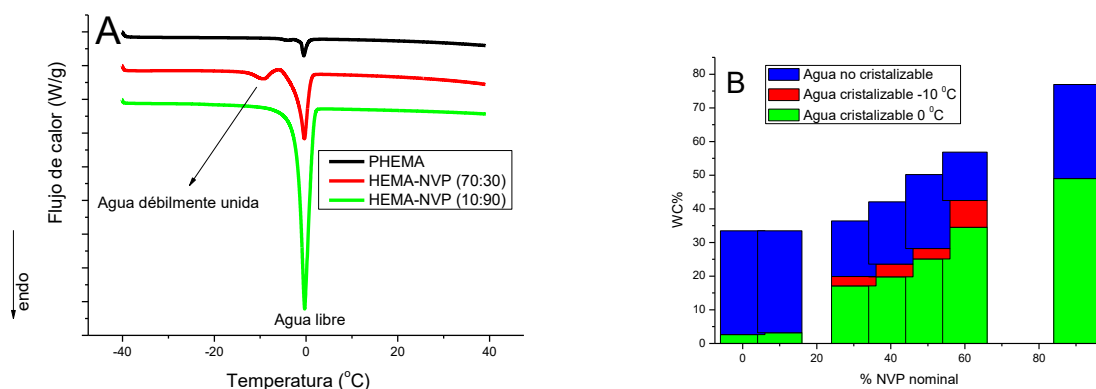


Figura 10A: Curva DSC del PHEMA y de los copolímeros HEMA-NVP con 70/30 y 10/90. Figura 10B: Estructura del agua del PHEMA y copolímeros 90/10, 70/30, 60/40, 50/50, 40/60 y 10/90.

El % de agua cristizable es muy bajo para copolímeros con $\%WC_{total} < 33\%$ (PHEMA y copolímero 90/10), mientras que por encima del 36% aumenta linealmente con respecto al $\%WC_{total}$. Estos resultados son similares a los encontrados por Tranoudis y Efron⁶. El agua intermedia, o débilmente unida, sólo ha podido cuantificarse para copolímeros con $\%WC_{total}$ entre 36 y 57%. Los materiales Benz 45 y 55 presentan una relación *agua cristizable/agua no cristizable* de 0,68 y 0,82, respectivamente. Estos valores son ligeramente inferiores a los de los copolímeros sintetizados por nosotros de similar hidratación (1,28 para los copolímeros con 40/60 y 50/50). Esto puede ser debido al mayor grado de reticulación (GR) de los copolímeros comerciales. Cuanto mayor es el GR, más rígida es la estructura y menor la movilidad del agua dentro del copolímero⁶.

4.5.- Densidad volumétrica aparente.

La densidad de un copolímero depende del peso molecular de los comonómeros constituyentes (HEMA, $P_m = 130,14$ g/mol, NVP $P_m = 111,14$ g/mol) y de su proporción, pero también de los huecos o poros entre cadenas, lo que está relacionado, entre otros factores, con el grado de reticulación y/o la contracción del polímero durante el curado. Como se aprecia en la Tabla 3, la densidad de los diversos copolímeros HEMA/NVP sintetizados está comprendida entre los valores correspondientes a los homopolímeros PHEMA y PVP, 1,24 g/mL y 1,14 g/mL, respectivamente, sin que se observe correlación entre el %NVP y la densidad. Paralelamente, los dos copolímeros comerciales, Benz 45 y 55, tienen la misma densidad, 1,25 g/mL, que es ligeramente superior a los sintetizados por nosotros.

4.6.- Propiedades mecánicas: dureza Shore D.

La dureza Shore D de los materiales para LC interesa que sea elevada en estado seco para garantizar la trabajabilidad, especialmente cuando las LC se fabrican por torneado y posterior pulido de los botones. Los botones de los materiales sintetizados en estado seco toman valores entre 73 y 83,5° Shore D (Tabla 3). No se ha encontrado una relación definida entre la dureza y el porcentaje de NVP presente en el copolímero, teniendo en cuenta que todos llevaban la misma cantidad de reticulante en la mezcla de alimentación.

Material	%NVP	Densidad	Dureza Shore D
PHEMA	0	1,24± 0,01	82,0±0,0
90/10	7,3	1,20± 0,02	80,0±1,0
80/20	28,2	1,16± 0,02	76,0±1,0
75/25	29,0	1,18± 0,01	77,5±0,5
70/30	27,3	1,17± 0,01	83,0±0,5
60/40	45,6	1,20± 0,01	82,0±0,0
55/45	44,7	1,19± 0,01	83,5±0,5
50/50	45,5	1,19± 0,02	79,0±0,0
45/55	49,8	1,21± 0,02	80,0±0,5
40/60	59,5	1,19± 0,02	78,5±0,0
30/70	61,5	1,18± 0,01	73,5±1,0
20/80	69,7	1,16± 0,01	79,0±0,0
10/90	69,5	1,17± 0,01	82,0±0,5
PVP	100	1,14± 0,02	69,5±1,0
Benz 45	32	1,25± 0,001	87,00±0,0
Benz 55	39	1,25± 0,001	87,00±0,5

Tabla 3: Densidad volumétrica y valores de dureza Shore D de los copolímeros HEMA/NVP sintetizados y comerciales.

Como se ha explicado en el apartado 4.1 del análisis elemental, existe diferencia de reactividad entre la NVP y los metacrilatos. Este hecho podría afectar al contenido del reticulante, EGDMA, en el copolímero ya que se trata de un dimetacrilato. Esto implicaría que los materiales no sean completamente homogéneos, dando lugar a enlaces entrecruzados distribuidos de forma aleatoria en el material, creando zonas con alta densidad de reticulación que están separadas por zonas de baja densidad de reticulación, lo que provoca que las últimas moléculas del material pueden separarse al sumergir el material en una solución acuosa³¹. Estudios previos han constatado que al aumentar el contenido de la NVP en la mezcla de alimentación, disminuye el grado de reticulación y aumenta la fracción soluble del copolímero^{15,32}. De hecho, se ha observado la solubilidad parcial

en agua de los botones de PVP. Sin embargo, estos razonamientos no explican la baja dureza de los copolímeros HEMA/NVP 80/20, 75/25 y 30/70.

En contraste, la dureza de los materiales comerciales es claramente más alta (87° Shore D) que la de los materiales sintetizados en el laboratorio. Este hecho puede ser debido a que los botones comerciales tienen un mayor porcentaje de reticulante, ya que, a mayor grado de reticulación, mayor es la dureza intrínseca del material.

5.- Conclusiones.

- El análisis elemental y la espectroscopía FTIR/ATR son métodos sencillos e inocuos que se pueden utilizar para conocer la composición química, tanto de copolímeros sintetizados en el laboratorio como de copolímeros comerciales de HEMA-NVP.
- Aunque existe una aceptable correlación entre el porcentaje experimental de NVP, calculado mediante análisis elemental, y el porcentaje nominal, se observan diferencias en los extremos de las mezclas poliméricas, sobre todo para valores altos de NVP en la mezcla de alimentación. Esto se debe a la baja reactividad de la NVP con los metacrilatos y acrilatos, por lo que el HEMA tiende a reaccionar consigo mismo y no con la NVP.
- El contenido en NVP estimado por FTIR/ATR para los materiales Benz 45 y Benz 55 es de 32% y 39%, respectivamente.
- Al ser el monómero NVP más hidrofílico que el HEMA, el contenido en agua (%WC) aumenta linealmente con el contenido de NVP experimental entre 35-82% (materiales Filcon I y II)²⁷, aumentando exponencialmente la permeabilidad al oxígeno (Dk).
- La correlación entre el contenido de NVP y el %WC ha permitido estimar que el % de NVP en los materiales comerciales, Benz 45 y Benz 55, es 31% y 48%, respectivamente. La discrepancia observada entre estos valores y los obtenidos a partir del estudio FTIR, para el material Benz 55, puede ser debida a una mayor inexactitud de la técnica experimental, pero también a la influencia de otros factores en el %WC como el grado de reticulación, desconocido en los materiales comerciales. Por estas razones, este método se considera menos fiable.

- La calorimetría diferencial de barrido es muy útil para determinar la estructura del agua en el material. El bajo contenido de agua libre en el PHEMA y en el copolímero 90/10, sintetizados por nosotros, no sería suficiente para el transporte de gases y otros compuestos hidrosolubles en caso de usarse como LC, ya que podría causar problemas en la superficie corneal, como por ejemplo hipoxia.
- Se han observado diferencias en la estructura del agua entre los copolímeros comerciales y los sintetizados por nosotros de similar contenido en agua, que pueden ser debidas al mayor grado de reticulación (GR) de los primeros. Esta hipótesis está avalada por la mejor estabilidad dimensional frente al aumento de Temperatura de 25 a 35 °C de los materiales comerciales, además de por su mayor densidad y dureza.

6.- Agradecimientos.

Agradecemos a nuestras tutoras, M.^a Ulagares de la Orden Hernández y Aurora Lasagabáster Latorre, por todo el tiempo que han empleado en nuestra enseñanza, así como por la ayuda recibida para la realización de este trabajo, el cual no hubiese sido posible sin ellas.

Además, también queremos agradecer a la Universidad Complutense de Madrid, por habernos acogido durante todo este tiempo, y a la Facultad de Óptica y Optometría, por habernos brindado las instalaciones necesarias para la realización del trabajo.

También queremos agradecer a la Universidad Politécnica de Madrid por habernos facilitado, en parte, sus instalaciones para la realización de la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

7.- Bibliografía.

1. Mutlu, Z., Shams Es-haghi, S. & Cakmak, M. Recent Trends in Advanced Contact Lenses. *Adv. Healthc. Mater.* **1801390**, 1801390 (2019).
2. Musgrave, C. S. A. & Fang, F. Contact Lens Materials: A Materials Science Perspective. *Materials (Basel)*. **12**, 261 (2019).
3. Miguel Fernández Refojo. 3 Tipos Y Propiedades De Los Materiales De Las Lentes De Contacto. 1–16 (2014). doi:10.1007/978-1-4614-1605-0
4. Bennett, E. S. & Weissman., B. A. *Clinical Contact Lens Practice*. (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).
5. Efron, N. *Contact Lens Practice*. (Butterworth-Heinemann/ Elsevier, 2010).
6. Tranoudis, I. & Efron, N. Water properties of soft contact lens materials. *Contact Lens Anterior Eye* **27**, 193–208 (2004).
7. Mann, A., Sáez-Martínez, V., Lydon, F. & Tighe, B. Investigating the permeation properties of contact lenses and its influence on tear electrolyte composition. *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* 1–9 (2018). doi:10.1002/jbm.b.34291
8. UNE-EN ISO 18369-1. Óptica oftálmica. Lentes de contacto. Parte 1: Vocabulario, sistema de clasificación y recomendaciones para el etiquetado de las especificaciones. (ISO 18369-1:2006). (2007).
9. Michaud, L. Overview of the main types of contact lenses for aphakic children under 5 . Optic Neuropathy : A Case Report. 24–28 (2015). doi:10.13140/RG.2.1.3148.9444
10. Fronts, O. N. V. & The, O. N. the Contact Lens Event of 2017. (2018).
11. Geiges, H. A Brief History of Contact Topology. *Expo. Math* **19**, 25–53 (2001).
12. Maldonado-Codina, C. & Efron, N. Hydrogel Lenses – Materials and Manufacture : A Review. *Optom. Pract.* **4**, 101–115 (2003).
13. Benz, PH. Ors, J. US 6265465B1. Contact Lens Having Improved Dimensional Stability. 1–8 (2001).
14. Efron, N. Soft Lens Materials. in *Contact lens practice* (ed. Maldonando-

- Codina, C.) 67 (Butterworth Heinemann, 2010).
15. Ahmad, B., Bashir, S. & Nisa, S. Chemically Crosslinked (VP / HEMA) Copolymer for the Controlled Release of Cyclic Oligopeptide. *Turk. J. Chem.* **28**, 279–285 (2004).
 16. Babazadeh, M. Synthesis, Characterization, and In Vitro Drug-Release Properties of 2-Hydroxyethyl Methacrylate Copolymers Mirzaagha. *J. Appl. Polym. Sci.* **104**, 2403–2409 (20007).
 17. Chapoy, L. L. & Lally, J. M. The Property Driven Innovation of Materials for Use in Ophthalmology. *Key Eng. Mater.* **380**, 149–166 (2008).
 18. D'Amelia, R. P., Gentile, S., Nirode, W. F. & Huang, L. Quantitative Analysis of Copolymers and Blends of Polyvinyl Acetate (PVAc) Using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Elemental Analysis (EA). *World J. Chem. Educ.* **4**, 25–31 (2016).
 19. Maldonado-Codina, C. Soft lens materials. in *Contact lens practice* (ed. Efron, N.) 45–60 (2018).
 20. Tranoudis, I., Efron, N., Tanaka, M. & Mochizuki, A. Effect of water structure on blood compatibility - Thermal analysis of water in poly(meth)acrylate. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* **68**, 684–695 (2004).
 21. UNE-EN ISO 845. UNE-EN ISO 845. Plásticos y cauchos celulares. Determinación de la densidad (volumétrica) aparente. (1996).
 22. UNE-EN ISO 868. UNE-EN ISO 868: Plásticos y Ebonita. Determinación de la dureza de indentación por medio de un durómetro (dureza Shore). (2003).
 23. Gounder, S. K. & VEDIAPPAN, V. Available online through Characterization of Crosslinked Poly (2-Hydroxyethyl Methacrylate- co -N-Vinyl-2-Pyrrolidone) as a Carrier for Controlled Drug Delivery. **4**, 743–747 (2011).
 24. Bencini, M. *et al.* Synthesis of 3,3-di(ethoxycarbonyl)-1-vinylpyrrolidin-2-one and determination of its reactivity ratios with 1-vinylpyrrolidin-2-one. *Macromolecules* **38**, 8211–8219 (2005).
 25. Ramírez, A., Benítez, J. L., Rojas, L. & Gáscue, B. R. de. MATERIALES POLIMEROS DE TIPO HIDROGELES: REVISIÓN SOBRE SU CARACTERIZACIÓN MEDIANTE FTIR, DSC, MEB y MET. *Rev. Latinoam.*

- Metal. y Mater.* **0**, 108–130 (2014).
26. Kamboj, A., Saluja, A. K. & Herlisch, F. *Characteristic Group Frequencies*. **3**, (2011).
 27. UNE-EN ISO 18369-1. UNE-EN ISO 18369-1:2007/A1: 2009. Óptica oftálmica. Lentes de contacto. Parte 1: Vocabulario, sis: temas de clasificación y recomendaciones para el etiquetado de las especificaciones. Modificación 1. (2010).
 28. Xu, J., Li, X. & Sun, F. Preparation and evaluation of a contact lens vehicle for puerarin delivery. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **21**, 271–288 (2010).
 29. Tighe, B. J. Contact lens materials. in *Contact Lenses* (ed. Anthony J. Phillips and Lynne Speedwell) (Butterworth-Heinemann/ Elsevier, 2007).
 30. Morgan, P. B. & Efron, N. the Oxygen Performance of Contemporary Hydrogel Contact Lenses. *Contact Lens Anterior Eye* **21**, 3–6 (1998).
 31. Bruining, M. J. *et al.* Biodegradable three-dimensional networks of poly(dimethylamino ethyl methacrylate). Synthesis, characterization and in vitro studies of structural degradation and cytotoxicity. *Biomaterials* **21**, 595–604 (2000).
 32. Perera, D. I. & Shanks, R. A. Swelling and mechanical properties of crosslinked hydrogels containing N-vinylpyrrolidone. *Polym. Int.* **39**, 121–127 (1996).